

10/540840

PCTO 27 JUN 2005

RECEIVED

18 MAR 2004

WIPO PCT 序

PCT/JP03/17050

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

28.01.04

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年12月27日

出願番号
Application Number: 特願2002-381304
[ST. 10/C]: [JP2002-381304]

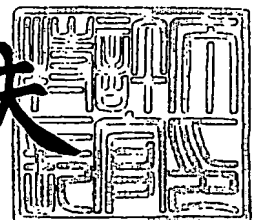
出願人
Applicant(s): 第一製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 3月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-3016408

【書類名】 特許願

【整理番号】 I02122701A

【提出日】 平成14年12月27日

【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】 A61K 31/19
A61K 31/195
A61K 31/375

【発明者】

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 第一製薬株式会社内

【氏名】 森本 佳伸

【発明者】

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 第一製薬株式会社内

【氏名】 輪竹 麻美

【特許出願人】

【識別番号】 000002831

【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代表者】 森田 清

【電話番号】 03-3680-0151

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005131

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書
【発明の名称】 美白用組成物
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ①トラネキサム酸またはその塩、および②Ｌ－システイン、その誘導体またはそれらの塩を含有する組成物。

【請求項 2】 トラネキサム酸およびＬ－システインを含有する組成物。

【請求項 3】 ①トラネキサム酸またはその塩、②Ｌ－システイン、その誘導体またはそれらの塩、および③Ｌ－アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩を含有する組成物。

【請求項 4】 トラネキサム酸、Ｌ－システインおよびＬ－アスコルビン酸を含有する組成物。

【請求項 5】 美白用である請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 6】 色素沈着症の予防および／または治療用である請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 7】 剤形が経口投与製剤である請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は新規な組成物、より詳しくは美白用組成物（美白剤）に関する。

【0002】

【従来の技術】

シミ、そばかす、日やけ、色黒やステロイド等の薬物による皮膚の黒化症などの色素沈着症は、皮膚にメラニン色素が過剰に沈着して生じるものである。メラノサイト中の細胞質顆粒メラノソームで、チロシンがチロシナーゼにより酸化されて、ドーパ、ドーパキノンが生合成され、更にドーパキノンは紫外線による自動酸化によってインドールキノン等になり、複雑な経路を経てメラニンが生合成されることが知られている。このような色素沈着症は、特に女性にとって美容上好ましくないものである。

従来より、色素沈着症の予防・治療剤（美白剤）として、L-アスコルビン酸やその誘導体（特許文献1参照）、コウジ酸（特許文献2参照）、L-システイン（特許文献3参照）、アルブチン（特許文献4参照）、ウワウルシ（*Arctostaphylos uva-ursi*）やその抽出物（特許文献5参照）やトラネキサム酸とアスコルビン酸の合剤（特許文献6）等が知られている。

しかしながら、上述のものはその効果の点等で必ずしも満足できるものではなかった。

【0003】

【特許文献1】

特開昭49-86554号公報

【特許文献2】

特開昭53-3538号公報

【特許文献3】

特開昭59-128320号公報

【特許文献4】

特開昭60-56912号公報

【特許文献5】

特開平6-166609号公報

【特許文献6】

特開平4-243825号公報

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、より効果に優れた美白用組成物（美白剤）を提供するものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、鋭意研究を行った結果、トラネキサム酸またはその塩、およびL-システイン、その誘導体またはそれらの塩を併用すると、優れた美白効果を示すことを新たに見出し、本発明を完成した。

【0006】

すなわち、本発明は、以下のものに関する。

(1) ①トラネキサム酸またはその塩、および②L-システイン、その誘導体またはそれらの塩を含有する組成物。

(2) トラネキサム酸およびL-システインを含有する組成物。

(3) ①トラネキサム酸またはその塩、②L-システイン、その誘導体またはそれらの塩、および③L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩を含有する組成物。

(4) トラネキサム酸、L-システインおよびL-アスコルビン酸を含有する組成物。

(5) 美白用である上記(1)～(4)のいずれか1つに記載の組成物。

(6) 色素沈着症の予防および／または治療用である上記(1)～(4)のいずれか1つに記載の組成物。

(7) 剤形が経口投与製剤である上記(1)～(6)のいずれか1つに記載の組成物。

【0007】

【発明の実施の形態】

本発明にかかるトラネキサム酸（トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸）またはその塩は、公知の化合物であり、その入手方法としては、市販品を用いてもよく、また公知の方法に基づき製造することもできる。トラネキサム酸の塩としては、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等を挙げることができる。本発明においては、トラネキサム酸またはその塩としては、トラネキサム酸が好ましい。

【0008】

また、本発明にかかるL-システイン、その誘導体またはそれらの塩も、公知の化合物であり、その入手方法としては、市販品を用いてもよく、また公知の方法に基づき製造することもできる。L-システインの誘導体としては、N-アセチル-L-システイン、L-ホモシステイン、L-システイン酸、L-ホモシステイン酸、L-システインスルフィン酸、S-スルフィノー-L-システイン、S

ーサルホーLーシステイン、シスチン（システインの二量体）などを挙げる事ができる。また、Lーシステインおよびその誘導体の塩としては、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉍酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等を挙げる事ができる。本発明においては、Lーシステイン、その誘導体またはそれらの塩としては、Lーシステインが好ましい。

【0009】

本発明の美白用組成物（美白剤）は、シミ、そばかす、日やけ、色黒やステロイド等の薬物による皮膚の黒化症などの色素沈着症の予防および／または治療を目的としている者に投与するものである。

【0010】

本発明の組成物には、さらに公知の美白効果を示す成分や美白効果を増強する成分を加えてもよい。これらの成分としては、例えば、Lーアスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩（Lーアスコルビン酸；Lーアスコルビン酸ナトリウム、Lーアスコルビン酸マグネシウム、Lーアスコルビン酸カリウム、Lーアスコルビン酸カルシウム等のLーアスコルビン酸塩；Lーアスコルビン酸モノステアレート、Lーアスコルビン酸モノパルミテート、Lーアスコルビン酸モノオレエート等のアスコルビン酸モノアルキルまたはモノアルケニルエステル類；Lーアスコルビン酸ジステアレート、Lーアスコルビン酸ジパルミテート、Lーアスコルビン酸ジオレエート等のLーアスコルビン酸ジアルキルまたはジアルケニルエステル類；Lーアスコルビン酸トリステアレート、Lーアスコルビン酸トリパルミテート、Lーアスコルビン酸トリオレエート等のLーアスコルビン酸トリアルキルまたはトリアルケニルエステル類；Lーアスコルビル硫酸、Lーアスコルビル硫酸ナトリウム、Lーアスコルビル硫酸カリウム、Lーアスコルビル硫酸マグネシウム、Lーアスコルビル硫酸カルシウム等のLーアスコルビン酸硫酸エステル類；Lーアスコルビルリン酸、Lーアスコルビルリン酸ナトリウム、Lーアスコルビルリン酸カリウム、Lーアスコルビルリン酸マグネシウム、Lーアスコルビルリン酸カルシウム等のLーアスコルビン酸リン酸エステル類など；Lーアスコルビン酸グリコシド等のアスコルビン酸配糖体など）、パントテン酸、その

誘導体またはそれらの塩（パントテン酸；パントテン酸ナトリウム、パントテン酸カルシウム等のパントテン酸塩；パンテテイン、パンテチン、ホスホパンテテインなど）ハイドロキノンまたはその誘導体（ハイドロキノン；ハイドロキノン- β -D-グルコース（アルブチン）等のハイドロキノン配糖体など）、グルコサミンまたはその誘導体（グルコサミン；アセチルグルコサミン等のグルコサミンエステル類；グルコサミンメチルエーテル等のグルコサミンエーテル類など）、ヒノキチオールまたはその誘導体（ヒノキチオール；ヒノキチオールグルコシド等のヒノキチオール配糖体など）、アゼライン酸、その誘導体またはそれらの塩（アゼライン酸；アゼライン酸モノアルキルエステル等のアゼライン酸モノエステル類；アゼライン酸ジアルキルエステル等のアゼライン酸ジエステル類など）、トコフェロール類（ α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロールなど）、ユビキノロン類（コエンザイムQ₆（C₆Q₆）、コエンザイムQ₇（C₇Q₇）、コエンザイムQ₈（C₈Q₈）、コエンザイムQ₉（C₉Q₉）、コエンザイムQ₁₀（C₁₀Q₁₀）など）、カロチン類（カロテン、ルテイン、ビオラキササンチン、スピリロキササンチン、スフェロイデンなど）、フラボン類（フラボン、アピゲニン、ルテオリンおよびこれらの配糖体など）、イソフラボンまたはその誘導体（イソフラボン；イソフラボン配糖体など）、フラバノンまたはその誘導体（ナリンゲニン、エリオジクチオール、ナリンギンなど）、カテキン類（カテキン、カテキンガラート、ガロカテキンなど）、フラボノール類（ケンフェロール、クエルセチン、ミリセチンおよびこれらの配糖体など）、グリチルリチン酸、その誘導体またはそれらの塩（グリチルリチン酸；グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム等のグリチルリチン酸塩など）、グリチルレチン酸、その誘導体またはそれらの塩（グリチルレチン酸；グリチルレチン酸ステアリル等のグリチルリチン酸アルキルエステル類など）、コウジ酸、その誘導体またはそれらの塩（コウジ酸；コウジ酸モノブチレート、コウジ酸モノカプレート、コウジ酸モノパルミテート、コウジ酸モノステアレート等のコウジ酸モノアルキルエステル類；コウジ酸ジブチレート、コウジ酸ジパルミテート、コウジ酸ジステアレート、コウジ酸ジオレエート等のコウジ酸ジアルキルエステル類など）、エラグ酸、その誘導体または

それらの塩（エラグ酸；エラグ酸テトラメチルエーテル等のエラグ酸エーテル類；エラグ酸テトラアセタート、エラグ酸テトラベンゾアート等のエラグ酸アシル誘導体など）、グルタチオン、その誘導体またはそれらの塩（グルタチオン；S-ラクトイルグルタチオン等のS-アシルグルタチオン類；N, S-ジオクタノイルグルタチオンジステアリル、N, S-ジパルミトイルグルタチオンジセチル等のN, S-ジアシルグルタチオンジエステル類など）、レゾルシノールまたはその誘導体（レゾルシノール；4-n-ブチルレゾルシノール、4-イソアミルレゾルシノール、4-シクロヘキシルレゾルシノール、5-メチルレゾルシノール等のアルキル化レゾルシノール；4-クロロレゾルシノール、4-ブロモレゾルシノール等のハロゲン化レゾルシノールなど）、グリコーゲン、ヨクイニンまたはその抽出物、ハマメリスまたはその抽出物、ユキノシタまたはその抽出物、ジンコウまたはその抽出物、チャまたはその抽出物、イタドリまたはその抽出物、メリッサまたはその抽出物、タイムまたはその抽出物、カワラヨモギまたはその抽出物、セイヨウノコギリソウまたはその抽出物、オトギリソウまたはその抽出物、セイヨウオトギリまたはその抽出物、シャクヤクまたはその抽出物、ボタンまたはその抽出物、スペインカンゾウまたはその抽出物、カンゾウまたはその抽出物、クワまたはその抽出物、マグワまたはその抽出物、シマグワまたはその抽出物、クララまたはその抽出物、ウワウルシまたはその抽出物、ヘラヤハズまたはその抽出物、ハリアミジまたはその抽出物、ヒジキまたはその抽出物、フシツナギまたはその抽出物、イワヒゲまたはその抽出物、ダルスまたはその抽出物、ヤナギモク（オオバモク）またはその抽出物、エゾノネジモクまたはその抽出物、フシスジモクまたはその抽出物、イシモズクまたはその抽出物、モウセンゴケまたはその抽出物、コモウセンゴケまたはその抽出物、ラベンダーまたはその抽出物、オウレンまたはその抽出物、ハトムギまたはその抽出物、イワナシまたはその抽出物、アメリカイワナシまたはその抽出物、パッション・フラワーまたはその抽出物、クダモノトケイまたはその抽出物、ウォーターレモンまたはその抽出物、トケイソウまたはその抽出物、月葉西番蓮またはその抽出物、蛇王藤またはその抽出物、杯葉西番蓮またはその抽出物、ワイルドパンジーまたはその抽出物、ニオイスマレまたはその抽出物、スマレまたはその抽出物、コスミレまた

はその抽出物、ノジスミレまたはその抽出物、ニョイスミレまたはその抽出物、ツクシスミレまたはその抽出物、シロスミレまたはその抽出物、エゾノタチツボスミレまたはその抽出物、ネパールスミレまたはその抽出物、シロバナスミレまたはその抽出物、マルバケスミレまたはその抽出物、フキスミレまたはその抽出物、タチツボスミレまたはその抽出物、地草果またはその抽出物、スミレサイシンまたはその抽出物、ツボスミレまたはその抽出物、威霊仙またはその抽出物、テッセンまたはその抽出物、カザグルマまたはその抽出物、センニンソウまたはその抽出物、杜仲またはその抽出物、トゲミノマサキまたはその抽出物、ツリバナまたはその抽出物、アスパラガスまたはその抽出物、イブキトラノオまたはその抽出物、エンドウ豆またはその抽出物、エイジツまたはその抽出物、オウゴンまたはその抽出物、オノニスまたはその抽出物、キイチゴまたはその抽出物、クジンまたはその抽出物、ケイケットウまたはその抽出物、ゴカヒまたはその抽出物、サイシンまたはその抽出物、サンザシまたはその抽出物、サンペンズまたはその抽出物、シラユリまたはその抽出物、センプクカまたはその抽出物、ソウハクヒまたはその抽出物、大豆またはその抽出物、茶またはその抽出物、トウキ抽出物、糖蜜またはその抽出物、ビャクレンまたはその抽出物、ブナノキまたはその抽出物、ブドウ種子またはその抽出物、フロデマニータまたはその抽出物、ホップまたはその抽出物、マイカイカまたはその抽出物、モッカまたはその抽出物、羅漢果またはその抽出物、アロエまたはその抽出物、アルテアまたはその抽出物、アルニカまたはその抽出物、アシタバまたはその抽出物、インチンコウまたはその抽出物、イラクサまたはその抽出物、ウコンまたはその抽出物、オウバクまたはその抽出物、カミツレまたはその抽出物、キンギンカまたはその抽出物、クレソンまたはその抽出物、コンフリーまたはその抽出物、サルビアまたはその抽出物、シコンまたはその抽出物、シソまたはその抽出物、シラカバまたはその抽出物、トウキンセンカまたはその抽出物、ニワトコまたはその抽出物、ホオウまたはその抽出物、ムクロジまたはその抽出物、レンゲソウまたはその抽出物、ヨモギまたはその抽出物、ユーカリまたはその抽出物、ノイバラまたはその抽出物、イチヨウまたはその抽出物、ヤシャジツまたはその抽出物、ジコッピまたはその抽出物、ミクロメルム ミヌツム (Micromelum minutum

) またはその抽出物、ミクロメルム プベセンス (*Micromelum pubescens*) またはその抽出物、バハクジまたはその抽出物、ボウカまたはその抽出物、スズメウリまたはその抽出物、ラズベリーまたはその抽出物、カキョクまたはその抽出物、胎盤抽出物等を挙げることができるが、上記のもののみ限定されるべきものではない。これらの成分は1つのもののみを配合してもよく、また、2種以上のものを組み合わせて配合してもよい。本発明においては、上記の成分の中でも、L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩が配合するのに好ましく、特にL-アスコルビン酸が好ましい。本発明の美白用組成物（美白剤）には、公知の美白効果を示す成分や美白効果を増強する成分以外の成分を、さらに加えてもよい。

【0011】

本発明の組成物は、経口的または非経口的に投与（服用）すればよい。経口的に投与する製剤（経口投与製剤）としては、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、液剤、トローチ剤、ゼリー剤等の剤形を挙げることができる。非経口的に投与する製剤（非経口投与製剤）としては、エキス剤、硬膏剤、酒精剤、座剤、懸濁剤、チンキ剤、軟膏剤、パップ剤、リニメント剤、ローション剤、エアゾール剤、点眼剤、注射剤等の剤形を挙げることができるが、非経口投与製剤としては、エキス剤、硬膏剤、酒精剤、懸濁剤、チンキ剤、軟膏剤、パップ剤、リニメント剤、ローション剤、エアゾール剤等の剤形が好ましい。また、本発明の美白用組成物は、ローション、クリーム、化粧水、乳液、フォーム剤、ファンデーション、パック剤、皮膚洗浄剤、シャンプー、リンス、コンディショナー等の化粧料組成物の形態とすることも可能である。

【0012】

製剤化は、公知の製剤技術により行うことができ、製剤中には適当な製剤添加物を加えることができる。製剤添加物としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動化剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保湿（湿潤）剤、保存剤、溶剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味剤、甘味剤、色素、香料、噴射剤等を挙げることができる。製剤添加物は、本発明の効果を損なわない範囲で適宜選択して、適当量を加えればよい。

【0013】

本発明の組成物における、①トラネキサム酸またはその塩と②L-システイン、その誘導体またはそれらの塩との配合比は、適宜検討を行い、適当な配合比を決めればよいが、①：②＝1：0.01～15が好ましく、1：0.1～1.5がさらに好ましく、1：0.32が特に好ましい。また、①トラネキサム酸またはその塩、②L-システイン、その誘導体またはそれらの塩と③L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩との配合比は、適宜検討を行い、適当な配合比を決めればよいが、①：②：③＝1：0.01～15：0.01～60が好ましく、1：0.1～1.5：0.1～6がさらに好ましく、1：0.32：0.4が特に好ましい。

【0014】

本発明の美白用組成物（美白剤）は、服用者の性別、年齢、症状、投与（服用）方法、投与（服用）回数、投与（服用）時期等により適宜検討を行い、適当な投与（服用）量を決めればよい。例えば、内服の場合、1日当たりトラネキサム酸またはその塩を50～2500mg投与（服用）することが好ましく、400～2000mg投与（服用）することがさらに好ましい。また、L-システイン、その誘導体またはそれらの塩は、1日当たり、30～750mg投与（服用）することが好ましく、150～480mg投与（服用）することがさらに好ましい。L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩は、1日当たり、50～3000mg投与（服用）することが好ましく、300～2000mg投与（服用）することがさらに好ましい。

【0015】

以下に、実施例を示して本発明をさらに説明するが、本発明はこれらのみに限定されるべきものではない。

【0016】

【実施例】

1. 色素沈着抑制効果
- 1.1 試験方法
- 1.1.1 紫外線（UVB）照射時間の検討

6週齢の雌性Kw1:A-1系褐色モルモット(SPF)を2匹用いて、紫外線(UVB)照射時間を検討した。すなわち、1匹のモルモットを腹位に固定し、背部正中線をはさんで左右対称に、2cm×2cmの正方形の紫外線照射部位を各3箇所の計6箇所設けた。紫外線照射部位以外を遮光し、SEランプ(波長250~350nm、FL20S-E、東芝製)5本を用いて40cmの距離から紫外線(UVB)照射を行った。照射時間は4、6、8、10、12、14分とし、翌日照射部位の皮膚反応(紅斑の有無および程度)を観察した。次に他の1匹のモルモットを用いて、皮膚反応がみられた最小時間と皮膚反応がみられなかった最大時間の間をさらに15秒間隔に照射時間を設定し、先と同様にして、8箇所の照射部位を設けた後、皮膚反応を観察して、本試験での紫外線(UVB)照射時間を11分30秒および11分45秒の2種に定めた。

【0017】

1. 1. 2 試験検体

下記濃度になるように試験検体を注射用水に溶解させた。

検体(1): コントロール(無添加)

検体(2): トラネキサム酸37.5mg/ml

検体(3): L-システイン12mg/ml

検体(4): アスコルビン酸15mg/ml

検体(5): トラネキサム酸37.5mg/ml + アスコルビン酸15mg/ml

検体(6): トラネキサム酸37.5mg/ml + L-システイン12mg/ml

検体(7): L-システイン12mg/ml + アスコルビン酸15mg/ml

検体(8): トラネキサム酸37.5mg/ml + L-システイン12mg/ml + アスコルビン酸15mg/ml

【0018】

1. 1. 3 紫外線照射

7週齢の雌性Kw1:A-1系褐色モルモット(SPF)5匹を1群にわけ、検討した。すなわち、紫外線照射日(検体投与開始日、2日目および4日目: 紫

外線照射回数計 3 回) に、固定板を用いてモルモットを腹位に固定した。モルモット背部正中線をはさんで左右どちらかの $2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ の正方形 1 箇所を紫外線照射部位とし、紫外線照射部位以外は遮光した。SE ランプ (波長 $250 \sim 350\text{ nm}$ 、FL 20 S・E、東芝製) 5 本を用いて 40 cm の距離から紫外線 (UVB) を 1 群中 2 匹については、11 分 30 秒間照射し、1 群中 3 匹については、11 分 45 秒間照射した。試験検体は、試験期間 (14 日間) 中、1 日 2 回経口投与した。投与液量は 10 ml/kg とした。なお、紫外線照射日では紫外線照射後に、色素沈着の判定日は判定後に投与を行った。

1. 1. 4 色素沈着の判定

試験検体投与開始日の照射前および試験終了日に、照射部位を色差計 (CR-300、ミノルタカメラ販売株式会社製) を用いて L 値 (明度) を測定し、 ΔL 値 (観察日の L 値 - 照射前の L 値) を求めた。結果を表 1 に示した (ΔL 値が大きいほど、効果が高いことを示す。)

【0019】

【表 1】

	開始日	試 験 終 了 日	
	L 値	L 値	ΔL 値
検体 (1)	61.79 ± 1.33	54.68 ± 1.20	-7.10 ± 1.45
検体 (2)	62.06 ± 0.83	58.30 ± 1.20	$-3.76 \pm 1.78^*$
検体 (3)	62.83 ± 1.55	59.52 ± 3.10	$-3.32 \pm 1.70^{**}$
検体 (4)	62.11 ± 0.81	57.35 ± 1.56	$-4.76 \pm 1.62^*$
検体 (5)	62.07 ± 0.96	58.62 ± 2.93	$-3.45 \pm 2.28^*$
検体 (6)	62.24 ± 0.62	59.54 ± 1.26	$-2.70 \pm 1.56^{**}$
検体 (7)	62.68 ± 1.03	56.18 ± 2.06	-6.50 ± 1.65
検体 (8)	62.98 ± 1.75	60.79 ± 2.45	$-2.20 \pm 1.00^{**}$

【0020】

*: $p < 0.05$ 、**: $p < 0.01$ vs 検体 (1)

【0021】

1. 2 結果

表1から明らかなように、本発明にかかる検体(6)および(8)は優れた色素沈着抑制効果を示した。すなわち、トラネキサム酸単独投与群(表中、検体(2))、L-システイン単独投与群(表中、検体(3))と比較して、トラネキサム酸およびL-システイン投与群(表中、検体(6))は、優れた色素沈着抑制効果を示した。

また、色素沈着抑制効果がある程度予想されたL-システインおよびアスコルビン酸投与群(表中、検体(7))は、予想外にも効果を示さず、むしろ、色素沈着を促進する効果を示した。このことは、L-システイン単独投与群(表中、検体(3))およびアスコルビン酸単独投与群(表中、検体(4))との結果と比較すれば明らかである。

一方、L-システイン、アスコルビン酸にさらにトラネキサム酸を投与した群(表中、検体(8))は、検体(7)投与群の色素沈着促進を色素沈着抑制に転じただけにとどまらず、極めて優れた色素沈着抑制効果を示した。

【0022】

2. 製剤例

2. 1 錠剤

以下の組成(1日量として6錠)で、常法により錠剤を製造した。

トラネキサム酸	1500mg
L-システイン	240mg
結晶セルロース	100mg
トウモロコシデンプン	40mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	50mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ステアリン酸マグネシウム	20mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	60mg
マクロゴール 6000	12mg
タルク	10mg

酸化チタン

18 mg

【0023】

2. 2 錠剤

以下の組成（1日量として6錠）で、常法により錠剤を製造した。

トラネキサム酸	750 mg
L-システイン	240 mg
L-アスコルビン酸	300 mg
結晶セルロース	200 mg
トウモロコシデンプン	100 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	90 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30 mg
ステアリン酸マグネシウム	25 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	80 mg
マクロゴール 6000	16 mg
タルク	14 mg
酸化チタン	24 mg

【0024】

2. 3 錠剤

以下の組成（1日量として6錠）で、常法により錠剤を製造した。

トラネキサム酸	750 mg
L-システイン	160 mg
L-アスコルビン酸	300 mg
α -トコフェロール	300 mg
結晶セルロース	170 mg
トウモロコシデンプン	200 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	70 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30 mg
ステアリン酸マグネシウム	20 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	60 mg

マクロゴール 6000	12 mg
タルク	10 mg
酸化チタン	18 mg

【0025】

2.4 錠剤

以下の組成（1日量として6錠）で、常法により錠剤を製造した。

トラネキサム酸	1000 mg
L-システイン	480 mg
L-アスコルビン酸	600 mg
塩酸ピリドキシン	100 mg
リボフラビン	30 mg
結晶セルロース	200 mg
トウモロコシデンプン	950 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	50 mg
ステアリン酸マグネシウム	25 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	75 mg
マクロゴール 6000	15 mg
タルク	11.5 mg
酸化チタン	22.5 mg

【0026】

2.5 液剤

以下の組成（1日量として100ml）で、常法により液剤を製造した。

トラネキサム酸	1000 mg
L-システイン	240 mg
桂枝茯苓丸エキス	3750 mg
ソルビトール	3000 mg
クエン酸	100 mg
クエン酸ナトリウム	30 mg
香料	適量

精製水

1 0 0 m l

【0 0 2 7】

2. 6 錠剤

以下の組成（1日量として6錠）で、常法により錠剤を製造した。

トラネキサム酸	1 0 0 0 m g
L-システイン	2 4 0 m g
カミツレ	6 0 0 m g
ウワウルシ	3 0 0 m g
結晶セルロース	2 0 0 m g
トウモロコシデンプン	1 6 5 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	5 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 5 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0	7 5 m g
マクロゴール 6 0 0 0	1 5 m g
タルク	1 1. 5 m g
酸化チタン	2 2. 5 m g

【0 0 2 8】

2. 7 錠剤

以下の組成（1日量として6錠）で、常法により錠剤を製造した。

トラネキサム酸	1 0 0 0 m g
L-システイン	2 4 0 m g
セラミド	2 0 m g
結晶セルロース	1 5 0 m g
トウモロコシデンプン	1 4 5 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	2 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 0 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0	4 2 m g
マクロゴール 6 0 0 0	7 m g
タルク	1 6 8 m g

酸化チタン	7 m g
白糖	6 6 0 m g
アラビアゴム	1 7 m g
沈降炭酸カルシウム	1 5 0 m g

【0029】

2. 8 錠剤

以下の組成（1日量として6錠）で、常法により錠剤を製造した。

トラネキサム酸	1 0 0 0 m g
L-システイン	4 8 0 m g
フラバンジェノール	3 0 m g
コラーゲン	1 0 0 0 m g
結晶セルロース	2 0 3 m g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7 0 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	5 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 7 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	8 0 m g
マクロゴール 6000	1 6 m g
タルク	1 4 m g
酸化チタン	2 4 m g

【0030】

2. 9 バニシングクリーム

以下の組成で、常法によりバニシングクリーム（100g）を製造した。

(A) ポリソルベート 60	1 g
テトラオレイン酸 POE (60) ソルビット	0. 5 g
モノステアリン酸グリセリル（自己乳化型）	1. 0 g
パルミチン酸セチル	4. 0 g
パラフィンワックス（135° F）	3. 0 g
ステアリン酸	8. 0 g
ペヘニルアルコール	2. 0 g

イソオクタン酸セチル	6.0 g
ブチルパラベン	0.1 g
(B) メチルパラベン	0.1 g
2%水酸化ナトリウム水溶液	4.0 g
1, 3-ブチレングリコール	7.0 g
トラネキサム酸	1.0 g
L-システイン	1.0 g
精製水	残余

【0031】

2.10 乳液

以下の組成で、常法により乳液 (100 g) を製造した。

(A) ポリソルベート 60	1 g
テトラオレイン酸 POE (60) ソルビット	0.5 g
モノステアリン酸グリセリル (親油型)	1.0 g
ステアリン酸	0.5 g
ベヘニルアルコール	0.5 g
流動パラフィン	4.0 g
トリ 2-エチルヘキサン酸グリセリル	4.0 g
イソオクタン酸セチル	2.0 g
ブチルパラベン	0.1 g
(B) メチルパラベン	0.1 g
カルボキシビニルポリマー (1%水溶液)	5.0 g
1, 3-ブチレングリコール	5.0 g
トラネキサム酸	1.0 g
L-システイン	1.0 g
L-アスコルビルリン酸マグネシウム	1.0 g
精製水で	90.0 g
(C) 1%水酸化ナトリウム水溶液	2.5 g
精製水	7.5 g

(D) 香料

適量

【0032】

2. 1 1 ローション剤

以下の組成で、常法によりローション剤（100 g）を製造した。

(A) POE (60) 硬化ヒマシ油	1. 0 g
香料	適量
エタノール	1 5. 0 g
メチルパラベン	0. 1 g
(B) クエン酸	0. 1 g
クエン酸ナトリウム	0. 3 g
1, 3-ブチレングリコール	4. 0 g
トラネキサム酸	1. 0 g
Ｌ-システイン	1. 0 g
Ｌ-アスコルビルリン酸マグネシウム	1. 0 g
精製水	残余

【0033】

【発明の効果】

本発明の組成物は、優れたメラニン色素沈着抑制効果を示した。したがって、本発明の組成物は、美白用組成物（美白剤）として、また、シミ、そばかす、日やけ、色黒やステロイド等の薬物による皮膚の黒化症などの色素沈着症の予防および／または治療用組成物として有用なものである。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 シミ、そばかす、日やけ、色黒やステロイド等の薬物による皮膚の黒化症などの色素沈着症に対して、優れた効果を示す美白用、色素沈着症の予防および／または治療用の組成物（美白剤）を提供するものである。

【解決手段】 (1) ①トラネキサム酸またはその塩、および②Ｌ－システイン、その誘導体またはそれらの塩（トラネキサム酸およびＬ－システイン）を含有する組成物。

(2) ①トラネキサム酸またはその塩、②Ｌ－システイン、その誘導体またはそれらの塩、および③Ｌ－アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩（トラネキサム酸、Ｌ－システインおよびＬ－アスコルビン酸）を含有する組成物。

【選択図】 なし。

特願 2002-381304

出願人履歴情報

識別番号

[000002831]

1. 変更年月日

[変更理由]

住所

氏名

1990年 8月28日

新規登録

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

第一製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.